

**Vergleichende Pharmakokinetik der Aminoglykosid-
Antibiotika Tobramycin, Gentamicin und Amikacin
an freiwilligen Versuchspersonen**

Christian Rübartsch

*Düss
München
1984*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554007_0083

Aus der Universitätskinderklinik
München im Dr. von Haunerschen
Kinderspital
Direktor: Prof. Dr. H.-B. Hadorn

Vergleichende Pharmakokinetik der Aminoglykosid-
Antibiotika Tobramycin, Gentamicin und Amikacin
an freiwilligen Versuchspersonen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten
Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von
Christian Rübartsch
aus
München

München, 1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. D. Adam

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H.-B. Hadorn

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: **27 . 11 . 84**

Meinen lieben Eltern und Iris Monique gewidmet

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
2. Material und Methode	3
2.1. Versuchssubstanzen	3
2.2. Versuchspersonen und Versuchszeit- raum	4
2.3. Applikation der Substanzen	6
2.4. Blutentnahmen	6
2.5. Verarbeitung der Proben	7
2.6. Konzentrationsbestimmungen	7
2.7. Messung der Hemmzonen	8
2.8. Eichkurven	9
3. Pharmakokinetische Auswertung	11
3.1. Darstellung der pharmakokinetischen Eigenschaften der Aminoglykoside nach i.v.-Applikation	11
3.2. Pharmakokinetisches Kompartimentmô- dell für Aminoglykoside nach i.v.- Applikation	12
3.3. Computerauswertung	16
4. Ergebnisse	18
4.1. Ergebnisse des Münchener Teils der Studie mit 16 Probanden	18
4.2. Ergebnisse aller vier Zentren mit 58 Probanden, aufgeteilt in 2 Grup- pen	19
5. Diskussion	21
5.1. Biochemie der Aminoglykosidantibio- tika	21

5.2.	Das pharmakokinetische Verhalten der Aminoglykoside	22
5.3.	Berichtete individuelle Schwankun- gen im pharmakokinetischen Verhalten einiger Aminoglykosidantibiotika	23
5.3.1.	Die Nierenfunktion als Eliminations- parameter	23
5.3.2.	Die Pharmakokinetik im interindivi- duellen Vergleich	24
5.3.3.	Pharmakokinetik im Vergleich ver- schiedener Aminoglykoside	25
5.4.	Ergebnisse und Bewertung der eigenen Arbeit	26
5.5.	Diskussion weiterer, möglicherweise ergebnisbeeinflussender Faktoren	28
5.6.	Resümee	29
6.	Zusammenfassung	30
	Literaturverzeichnis	37

1. Einleitung

Der therapeutische Wert der 1942 entdeckten und seither erweiterten Gruppe der Aminoglykosidantibiotika steht außer Zweifel. Ihre Wirksamkeit gegenüber vielen gramnegativen Keimen macht sie, gerade in der Therapie der gefürchteten Hospitalismuserkrankungen, zu einem unentbehrlichen therapeutischen Mittel. Mittel der Wahl sind sie laut BADER (1) bei schweren Infektionen, z. B. Harnwegsinfektionen und Septikämien, durch Proteus, Klebsiellen, Pseudomonas und Enterobakterien.

Dieser effizienten klinischen Verwendbarkeit steht allerdings die bekannte Problematik der relativ engen therapeutischen Breite gegenüber, die den Aminoglykosiden in unterschiedlichem Ausmaß zuzueigen ist. Der therapeutischen Erfordernis, ausreichend hohe Serumspiegel zu erreichen, stehen vor allem ototoxische und nephrotoxische Nebenwirkungen entgegen, die - selten - schon bei therapeutischen Serumspiegeln beobachtet wurden, hauptsächlich aber bei höheren und langfristigeren Dosierungen (20) auftraten.

In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage nach der Zuverlässigkeit, mit der davon ausgegangen werden kann, daß nach Applikation des Aminoglykosids (z. B. intravenös) ein therapeutischer Spiegel ausreichender Höhe erreicht wird, ohne

daß, z. B. aufgrund großer individueller Schwankungen, zu befürchten ist, daß die erzielten Spiegel großen Abweichungen unterworfen sind, die Therapie also von unerwünschten toxischen Effekten belastet oder daß die Spiegel unter dem Wirksamkeitsbereich liegen würden. Kurz: Zeichnet sich im Vergleich verschiedener Aminoglykosid-Antibiotika ein Vertreter durch sicherere Reproduzierbarkeit aus?

Zumindest WALKER et al. (29) haben im Vergleich der Substanzen Gentamicin und Amikacin untereinander hinsichtlich ihrer Eliminationscharakteristik nun postuliert, daß Amikacin sich von der anderen Substanz durch geringere individuelle Schwankungen der erzielten Serumspiegel unterscheidet.

Die vorliegende Arbeit, Teil einer größeren Studie an insgesamt vier Zentren (München, Madrid, Gent, Paris) mit zusammen 58 Versuchspersonen, untersucht anhand der Eliminationshalbwertszeiten und der Varianz der drei Aminoglykoside Amikacin, Gentamicin und Tobramycin, inwieweit die postulierten Unterschiede in der Reproduzierbarkeit der Serumspiegel nach intravenöser Applikation der Substanzen an einem größeren, nierengesunden Probandenkollektiv verifiziert werden können.

2. Material und Methode

2.1 Versuchssubstanzen

Hinsichtlich der Reproduzierbarkeit ihrer Serumhalbwertszeiten wurden die folgenden Aminoglykosidantibiotika verabreicht:

- Amikacin (Biklin 500^R), Ch. Nr. OL 008
- Gentamicin (Refobacin^R), Ch. Nr. 08/85 U 4988
- Tobramycin (Gernebcin^R), Ch. Nr. AXFOE 05.

Die Reihenfolge der Verabreichung der Medikamente wurde durch Randomisierung bestimmt, jede Versuchsperson erhielt nach einem sogenannten 'three-way-crossover-design' einmal jedes der drei Medikamente. Der Minimalabstand zwischen den einzelnen Applikationen betrug 48 Stunden.

Die in handelsüblicher Form vorliegenden Substanzen wurden, jeweils unmittelbar vor Versuchsbeginn, in Aqua pro injectione (BAYER bzw. HOECHST) gelöst. Amikacin (Biklin 500^R - 500 mg in 2 ml), Gentamicin (Refobacin 80^R - 80 mg in 2 ml) und Tobramycin (Gernebcin^R - 80 mg in 2 ml) wurden jeweils mit 8 ml Aqua pro injectione auf 10 ml Volumen ergänzt; nach einfachem Dreisatz wurden daraus die körperrgewichtszbezogenen Volumina, entsprechend den erforderlichen Dosen, die dann appliziert wurden, berechnet.

2.2 Versuchspersonen und Versuchszeitraum

Die Ermittlung der Serumkonzentrationen bzw. Halbwertszeiten nach intravenöser Applikation von Gentamicin in der Dosierung von 1,0 mg/kg Körpergewicht, von Tobramycin in derselben Dosierung und von Amikacin in der Dosierung von 7,5 mg/kg Körpergewicht wurde an 16 freiwilligen Versuchspersonen vorgenommen, davon waren 8 weiblichen, 8 männlichen Geschlechts.

Die Versuchspersonen waren in unauffälliger körperlicher Verfassung, ihr Hörvermögen war normal. Ihre Hb- und Hk-Werte und die Serum-Creatinin-Konzentration, die vor Beginn der Studie und vor jedem einzelnen Versuch überprüft wurden, bewegten sich durchweg im Normbereich. Allergie-Anamnesen auf Aminoglykoside lagen nicht vor, außerdem stand keine der Versuchspersonen unter einer differenten anderweitigen Medikation.

Größe, Gewicht und Alter der Versuchspersonen wurden protokolliert. Die männlichen Probanden waren zwischen 22 und 30 Jahre, im Mittel 26 Jahre alt, durchschnittlich 68,4 kg schwer und 181,9 cm groß. Der Durchschnittswert für Hb betrug 15,6 g/dl, für Hk 45,4 Vol%, für Creatinin 1,2 mg/dl. Die weiblichen Probanden waren zwischen 20 und 37 Jahre alt, im Mittel 26,8 Jahre, sie waren durchschnittlich 55,5 kg schwer und 165,3 cm groß. Der Durchschnittswert für Hb be-

trug 13,9 mg/dl, für Hk 41,0 Vol%, für Creatinin 1,1 mg/dl.

Von allen Probanden lagen schriftliche Einverständniserklärungen vor.

Die Versuchspersonen erhielten die Anweisung, am Tag vor dem Versuch keinen Alkohol zu sich zu nehmen. Ab Mitternacht vor dem Versuch durften sie keine Nahrung mehr zu sich nehmen. Während der Medikamentenapplikation und für die Dauer der Blutentnahmeperiode hatten sie sich im Bereich des Entnahmelabors aufzuhalten.

Innerhalb der ersten zwei Stunden jedes Versuchs erhielten die Probanden eine Standardflüssigkeitsmenge von 250 ml per os (Tee oder Wasser). Nach dieser Zeit waren Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme freigestellt. Während des Versuchs durften die Probanden sich normal bewegen.

Der gesamte Münchener Teil der Studie erstreckte sich vom Dezember 1980 bis Ende Juli 1981.

2.3 Applikation der Substanzen

Die Dosis von 1,0 mg/kg (Tobramycin und Gentamicin) bzw. 7,5 mg/kg (Amikacin) wurde unter Verwendung isotoner NaCl-Lösung in einem Volumen von 40 ml gelöst. Mittels Infusionspumpe (Infusomat), die eine konstante Infusionsgeschwindigkeit gewährleistete, wurde dieses Volumen den Versuchspersonen innerhalb eines Zeitraumes von 20 Minuten in der Regel in die V. cubitis des rechten Arms infundiert.

2.4 Blutentnahmen

Unmittelbar vor Infusionsbeginn wurde jeder Versuchsperson eine Serumprobe als Leerwert abgenommen. In keinem dieser Leerwerte zeigte sich bei der Auswertung eine antibakterielle Aktivität.

Die Blutentnahme erfolgte am der Infusion gegenüberliegenden Arm - in der Regel also aus der Cubitalvene des linken Arms.

Nach Ende der Infusion wurden Blutproben zu den folgenden Zeiten gewonnen: nach 10 sec., 30 min., 1, 2, 4, 6, 8 und 10 Stunden. Das Probenvolumen betrug jeweils 10 ml.

2.5 Verarbeitung der Proben

Die gewonnenen Proben wurden bei Raumtemperatur bis zur Gerinnung aufbewahrt. Anschließend wurden sie jeweils 10 Minuten bei 3000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert. Das Serum wurde abpipettiert, in Eppendorffzylinder gefüllt und bei -20°C bis zur Weiterverarbeitung eingefroren.

2.6 Konzentrationsbestimmungen

Zur Bestimmung der Antibiotika-Konzentration in den gewonnenen Blutproben wurde der Agar-Diffusionstest angewandt. Verwendet wurden wahlweise Nutrient-Agar Difco Nr. 0001, Antibiotika-Medium Nr. 2 Difco Nr. 0270 und Antibiotika-Medium Nr. 11 Nr. 059301.

Zu dem flüssigen Testmedium wurde eine Sporenlösung von *Bacillus subtilis* (ATCC 6633) im Verhältnis 1 zu 100 gegeben, dann wurde die Mischung auf Plastik-Petrischalen von 9 cm Durchmesser gegossen. Je Petrischale wurden 6 Probenlöcher gestanzt; zwei für unterschiedliche Standards bekannter Konzentration, zwei für 'interne' Standards derselben bekannten Konzentration, die möglichst nahe der erwarteten Probenkonzentration lag (aus diesem Grund wurden mit jeder Probe Vorversuche durchgeführt) und für zweimal dieselbe Probe unbekannter Antibiotika-Konzentration.

Aus Gründen der Meßgenauigkeit bzw. Fehlerminimierung wurden keine Probenverdünnungen vorgenommen. Mittels eines Computers wurden auch die im Hinblick auf die Meßgenauigkeit optimalen Kombinationen von Agarmenge, Stanzlochgröße und Probenvolumen für jede Petrischale bestimmt.

Jede Serum-Probe wurde auf zwei solcher Petrischalen analysiert.

Die dergestalt zubereiteten Petrischalen wurden mindestens 24 Stunden lang bei 25° C inkubiert.

2.7 Messung der Hemmzonen

Mit einer automatischen Meßvorrichtung, einem modifizierten MITUTOYO Profilprojektor (14), wurde jeder Hemmzonendurchmesser zweifach, und zwar rechtwinklig aufeinander, abgelesen. Abhängig von der Qualität der Hemmzonenkanten lag die Meßgenauigkeit bei 0,005 bis 0,1 mm. Um Übertragungsfehler auszuschalten, wurden die Meßwerte direkt einem Tischcomputer übermittelt (OLIVETTI P 652), der offensichtliche Fehlmessungen und Ablesungsirrtümer zurückwies.

Jede Petrischale wurde außerdem von einem unabhängigen zweiten Auswerter abgelesen. War die Differenz zwischen beiden unabhängigen

Messungen zu groß, erging vom Computer die Anweisung zur Wiederholung der Operation.

Der Computer errechnete die Mittelwerte aus den verschiedenen Messungen derselben Standards bzw. Proben. Die so erhaltenen Daten wurden einem größeren Rechner eingespeist. Unter Berücksichtigung der vier Standards jeder Petrischale wurden gegebenenfalls die Meßwerte hinsichtlich einer etwa vorliegenden Nichtlinearität der Eichkurve korrigiert.

2.8 Eichkurven

Durch Computerberechnung, die die verschiedenen Kulturmedien, die Aktivitätsabnahme der Testorganismenkultur (lagerungsbedingt), das Probenvolumen, die erwartete Probenkonzentration und andere Einflußfaktoren berücksichtigte, wurde für jede Petrischale aus den Meßwerten zweier Standards verschiedener bekannter Konzentration und zweier "interner" Standards derselben bekannten Konzentration, die nahe der geschätzten Probenkonzentration lag, eine eigene Eichkurve ermittelt.

Jede Messung eines Standards wurde dabei mit allen im Computer gespeicherten vorherigen Messungen desselben Standards verglichen, so daß hier auftretende Abweichungen bzw. Fehler im Verlauf der Studie erkannt und gegebenenfalls korrigiert

werden konnten.

Zur Bereitung der Standards wurde antibiotikafreies Serum, der Leerwert der Probanden, verwendet.

Durchschnittseichkurven wurden aus den Einzelseichkurven jeder Petrischale für jedes der drei Medikamente errechnet, und zwar getrennt nach 7 bzw. 9 (für Tobramycin) Konzentrationsbereichen.

3. Pharmakokinetische Auswertung

3.1 Darstellung der pharmakokinetischen Eigenschaften der Aminoglykoside nach i.v.-Applikation

Aufgrund stark lipophober chemischer Eigenschaften der Aminoglykosid-Moleküle ist ihre Fähigkeit zur Permeation von Zellmembranen als gering zu beurteilen.

Daneben ist die Proteinbindung der Aminoglykoside im Serum gering, die Angaben hierüber schwanken zwischen 0 und 20% (20).

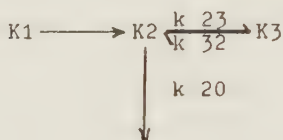
Aus diesen Gründen ist als absolutes Verteilungsvolumen der Aminoglykosid-Antibiotika nach i.v.-Applikation der Intrazellulärraum zu vernachlässigen, es entspricht praktisch der Extracellulärflüssigkeit. Modifiziert wird diese Aussage allerdings durch die Tatsache, daß eine Aminoglykosid-Akkumulation (vor allem bei längerfristiger Gabe) in der Peri- und Endolymph und in der Nierenrinde (aktive Transportmechanismen zur Reabsorption im proximalen Nierentubulus) als sogenannten tiefen Kompartimenten stattfindet.

Bei der von uns gewählten Applikationsweise, d. h. einmalige i.v.-Kurzapplikation über 20 Minuten, sind diese tiefen Kompartimente nahezu vernachlässigbar.

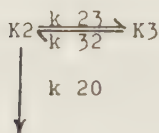
Die Elimination der Aminoglykoside vollzieht sich nahezu ausschließlich durch renale glomeruläre Filtration, wofür wieder die chemischen Molekulareigenschaften verantwortlich zu machen sind. Nur weniger als 3% der Substanz wird extrarenal ausgeschieden.

3.2 Pharmakokinetisches Kompartimentmodell für Aminoglykoside nach i.v.-Applikation

Das pharmakokinetische Grundmodell zur Beschreibung des Verhaltens eines Pharmakons im Organismus



wobei K1, K2 und K3 Kompartimente darstellen, k_{23} , k_{32} und k_{20} Geschwindigkeitskonstanten sind, ist im Falle der i.v.-Applikation einer Substanz als offenes Zwei-Kompartiment-Modell zu beschreiben.



Das heißt, daß die Betrachtung der Invasion und ihrer Gesetze nicht notwendig ist. Man kann vielmehr davon ausgehen, daß 100% der applizierten Substanz sich v. a. auf das sogenannte zentrale Kompartiment (das Blutvolumen) verteilen, in geringerem Ausmaß auch auf das sogenannte Seitenkompartiment, das einen Teil der Dosis reversibel aufnimmt.

Hierbei ist als typischer Konzentrationsverlauf der Substanz im Serum ein biphasischer Verlauf zu erwarten. Einer anfänglichen schnellen Alpha-Phase schließt sich eine langsamere Beta-Phase an. Erstere ist vor allem durch Verteilung (und Elimination) bestimmt, letztere durch Elimination (und Rückverteilung).

Mathematisch läßt sich der Serumkonzentrationsverlauf im Zwei-Kompartiment-System als Differentialgleichung

$$dy/dt = -k_2y$$

bzw. als Summe zweier Exponentialfunktionen beschreiben:

$$y = C_1 e^{-x_1 t} + C_2 e^{-x_2 t}$$

Hierbei sind C und x sogenannte Hybrid-Konstanten, die der fiktiven Anfangskonzentration der Substanz im Serum bzw. der Eliminationskonstante entsprechen, y ist die Konzentration der Substanz zum Zeitpunkt t . Die Gleichung entspricht der allgemeinen Form der BATEMAN-Funktion für zwei Kompartimente.

Die Einzelfunktionen, aus denen obige Funktion zusammengesetzt ist, lauten

$$y_1 = C_1 e^{-x_1 t}$$

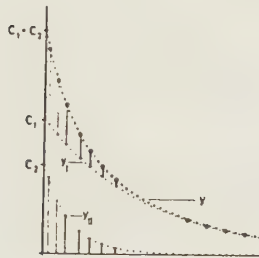
und

$$y_2 = C_2 e^{-x_2 t}$$

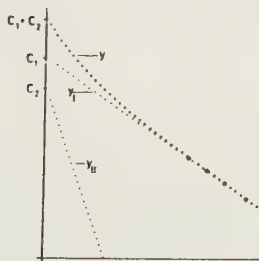
Hierbei ist der absolute Wert von x_1 kleiner als der von x_2 .

Graphisch seien die Kurven beider Funktionen und die Summenkurve kurz zur Veranschaulichung dargestellt;

- in linearer Darstellung



- in logarithmischer Darstellung



Die Parameter x_1 bzw. x_2 , die zur Bestimmung der $t/2$ der Substanz notwendig sind, sind als Geradensteigung der logarithmischen Darstellung

zu entnehmen.

Aus der Formel

$$x_1 = \ln 2/t/2_1$$

ergibt sich durch Umformen

$$t/2_1 = \ln 2/x_1$$

Damit sind die $t/2$ sowohl der Alpha- wie der Beta-Phase bestimmbar.

Die vorliegende Studie arbeitet mit den Parametern der Beta-Phase.

3.3 Computerauswertung

Zum Vergleich der Streuung der $t/2$ -Werte der verschiedenen Substanzen im F-Test (Vergleich der empirischen Varianzen mit ihrem Parameter für normalverteilte Grundgesamtheiten) wurden die Mittelwerte und Varianzen der über alle Einzeldaten jeder Versuchsperson berechneten 'individuellen' $t/2$ -Werte zur Berechnung herangezogen. Gewählt wurde ein 95%-Konfidenzintervall.

Zur Erstellung der Serumkonzentrationsverlaufskurven bzw. der Eichkurven auf Basis der Gleichung

$$\ln y = y_0 - k_2 t_x$$

wurde die Regressionsanalyse verwendet, die Methode der Minimierung der Summe der Abweichungsquadrate.

4. Ergebnisse

4.1 Ergebnisse des Münchener Teils der Studie mit 16 Probanden

Die Serumkonzentrationen von Tobramycin, Gentamicin und Amikacin jeder Versuchsperson sind als Einzelwerte zu allen Blutentnahmezeitpunkten den Tab. 1, 2 und 3 zu entnehmen.

Die durchschnittlichen Serum-Konzentrations-Verlaufskurven für jedes der drei Medikamente sind in den Abb. 1, 2 und 3 dargestellt.

Als durchschnittliche Halbwertszeiten $t/2$, die aus der Beta-Eliminationsphase ermittelt wurden, ergaben sich für die drei Medikamente folgende Werte:

Med.	mittlere $t/2$	$\pm$ S.D.	$\pm$ S.D. in %
Amikacin	1,83 h	0,24 h	13,4
Gentamicin	2,00 h	0,26 h	13,2
Tobramycin	2,05 h	0,40 h	19,6

Der statistische Vergleich der Varianzen der drei Medikamente mit dem F-Test ergab keine signifikanten Unterschiede.

4.2 Ergebnisse aller vier Zentren mit 58 Probanden, aufgeteilt in zwei Gruppen

Der Grund der Aufteilung der vier Zentren in zwei Gruppen liegt darin, daß in zwei Zentren die Dosierung von Tobramycin bzw. Gentamicin 1,0 mg pro kg Körpergewicht betrug, in den zwei anderen dagegen 1,5 mg/kg.

Die mittlere Eliminationshalbwertszeit $t/2$, die Standardabweichung S.D. und die Standardabweichung in % sind der folgenden Tabelle zu entnehmen.

Med.	mittlere $t/2$	$\pm$ S.D.	$\pm$ S.D. in %
Gruppe 1			
Amikacin	1,73 h	0,22 h	12,9
Gentamicin	1,92 h	0,25 h	13,2
Tobramycin	1,91 h	0,13 h	7,1
Gruppe 2			
Amikacin	1,80 h	0,34 h	19,1
Gentamicin	1,96 h	0,27 h	14,2
Tobramycin	1,98 h	0,33 h	16,8

(Gruppe 1: 28 Probanden, Dosierung von Gentamicin bzw. Tobramycin 1,5 mg/kg; Gruppe 2: 30 Probanden, 1,0 mg/kg Gentamicin bzw. Tobramycin)

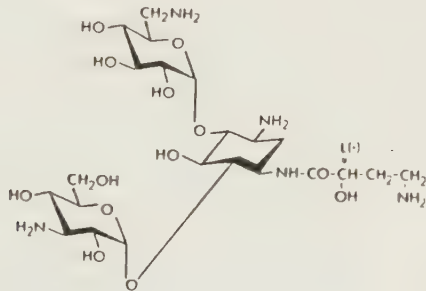
Auch hier ergab der F-Test keine signifikanten Unterschiede der Standardabweichungen in beiden Gruppen.

5. Diskussion

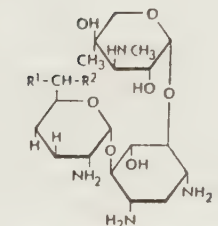
5.1 Biochemie der Aminoglykosidantibiotika

Chemisch lassen sich die Aminoglykosidantibiotika im wesentlichen in zwei Gruppen einteilen, die sich vor allem durch die Art des 3-Aminozuckers am zentralen Streptamin unterscheiden. Die Gentamicin-Gruppe zeigt hier ein Garosamin, die Kanamycin-Gruppe, zu der Amikacin und Tobramycin gehören, ein Glukosamin (s. folgende Abbildung):

Amikacin:

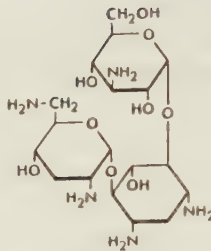


Gentamicin:



	R ₁	R ₂
Gentamicin C ₁	CH ₃	NHCH ₃
Gentamicin C _{1a}	H	NH ₂
Gentamicin C ₂	CH ₃	NH ₂

Tobramycin:



Alle Aminoglykoside verhalten sich chemisch als Basen und zeigen mehrere stark polare Gruppen. Im Organismus verhalten sie sich lipophob.

5.2 Das pharmakokinetische Verhalten der Aminoglykoside

Die dargestellten lipophoben Eigenschaften zeigen sich in den pharmakokinetischen Verhaltensweisen der Aminoglykosidantibiotika. Nach oraler Gabe werden sie praktisch nicht enteral resorbiert. Die Resorption nach i.m.-Applikation ist dagegen fast vollständig und ähnlich dem Verhalten nach i.v.-Applikation. Die Proteinbindung der Aminoglykoside ist gering, in der Literatur finden sich Angaben zwischen 0% und 20% (20). Ihr absolutes Verteilungsvolumen im Organismus entspricht der Extrazellulärflüssigkeit, die Elimination der Substanzen erfolgt fast ausschließlich durch renale glomeruläre Filtration.

5.3 Berichtete individuelle Schwankungen im pharmakokinetischen Verhalten einiger Aminoglykosidantibiotika

Die beschriebenen Fakten lassen theoretisch erwarten, daß zum einen das pharmakokinetische Verhalten der Aminoglykoside im Vergleich verschiedener Substanzen untereinander relativ gleichartig ist, zum zweiten hinsichtlich der Eliminationscharakteristik die renale Funktion der entscheidende Parameter ist.

5.3.1 Die Nierenfunktion als Eliminationsparameter

BARZA et al. (3) fanden im Unterschied zu anderen Arbeiten (6, 11, 21, 23, 27) in ihrer Studie zur Gentamicin-Pharmakokinetik, daß mit dem Serumcreatininwert als Parameter der Nierenfunktion allein nur etwas mehr als die Hälfte der Varianz der $t/2$ von Gentamicin erklärt werden kann.

Auch KAYE et al. (17) fanden nur eine Korrelation von $r = 0,71$ zwischen der Creatininclearance und der Gentamicin-Elimination.

Vor allem bei Creatininclearancewerten, die größer als 88 ml/min waren, ergab sich keine signifikante Korrelation zur $t/2$ von Gentamicin; signifikante Anstiege der $t/2$ ergaben sich erst bei einer Creatininclearance von kleiner als 47 ml/min.

Nach LODE (20) können sich, ohne daß Forschungen hierüber bisher im einzelnen eine definitive Klärung erbracht hätten, eine Reihe weiterer Einflußfaktoren auf die Aminoglykosid-Pharmakokinetik feststellen lassen:

Lebensalter, Körperoberfläche, Körpergewicht, Extrazellulärvolumen, Hämatokrit, Körpertemperatur, gleichzeitige Anwesenheit anderer Pharmaka und fraglich auch das Geschlecht.

Angedeutet sollte an dieser Stelle werden, daß über die exklusive Rolle der Nierenfunktion bei der Elimination der Aminoglykoside noch keine Übereinstimmung herrscht. Es wäre die Aufgabe weiterer Forschung, den Einfluß weiterer Faktoren genauer zu klären.

5.3.2 Die Pharmakokinetik im interindividuellen Vergleich

Ähnlich wie RIFF und JACKSON (24), die sogar eine Klassifikation individueller Ausscheider-typen von Gentamicin in schnelle, typische und verzögerte vorschlugen, fanden BARZA et al. (3) eine erhebliche interindividuelle Varianz der Serumhalbwertszeiten von Gentamicin.

5.3.3 Pharmakokinetik im Vergleich verschiedener Aminoglykoside

Die berichteten starken individuellen Schwankungen der Serumhalbwertszeiten bei Gentamicin ebenso wie die uneindeutigen Befunde über die Einflußgrößen darauf ließen, gerade im Hinblick auf die klinisch-therapeutisch wichtigen Dosierungsempfehlungen, das Interesse am Vergleich verschiedener Substanzen aus der Gruppe der Aminoglykosidantibiotika entstehen.

Von Vorteil wäre eine Substanz, deren Pharmakokinetik mit großer Zuverlässigkeit voraussagbar ist, so daß weder interindividuell mit großen Varianzen zu rechnen ist noch die Uneindeutigkeit des pharmakokinetischen Verhaltens aufgrund außerrenalier Einflußfaktoren zu befürchten wäre.

Zumindest zwei Arbeiten, die von WALKER et al. (29) und von PRICE und CHUDZIK (22) treffen nun die Aussage, daß im Unterschied zu anderen Aminoglykosiden die Substanz Amikacin hinsichtlich ihrer Serumspiegel besser und zuverlässiger handhabbar sei.

PRICE und CHUDZIK (22) berichten, daß sie bei 113 nierengesunden Patienten nach Applikation der erforderlichen therapeutischen Dosis Amikacin in 95% der Fälle Serumspitzenkonzentrationen im Bereich therapeutischer Wirksamkeit erzielten.

Sie prüften allerdings bei ihren Patienten die entsprechenden Eigenschaften anderer Aminoglykosidantibiotika nicht. Sie verglichen ihr Ergebnis vielmehr mit Arbeiten von RIFF (25), BARZA et al. (3) und GILBERT et al. (9), die mit Gentamicin nur in 45% - 74% der Fälle therapeutisch wirksame Spiegel erzielt hatten. PRICE und CHUDZIK schlußfolgern daraus ein sichereres Pharmakokinetik-Verhalten von Amikacin gegenüber Gentamicin.

WALKER et al. (29) untersuchten das Verhalten von Gentamicin und Amikacin nach i.v.-Gabe bei zehn freiwilligen Probanden. Sie fanden - allerdings nur bei zwei ihrer Versuchspersonen - deutliche Abweichungen in der Elimination von Gentamicin und diskutierten ebenfalls die individuelle Ausscheiderklassifikation von RIFF und JACKSON (24). Hinsichtlich Amikacin fanden sie eine geringere Streuung und folgerten eine bessere Vorhersagbarkeit des pharmakokinetischen Verhaltens dieser Substanz.

5.4 Ergebnisse und Bewertung der eigenen Arbeit

Es liegt auf der Hand, daß die vorliegende Arbeit den in Abschnitt 5.3.3 zitierten Ergebnissen widerspricht. Es konnten keine signifikanten Unterschiede der Streuung der individuellen Eliminationshalbwertszeiten zwischen Gentamicin, Tobramycin und Amikacin gefunden werden.

Gegenüber WALKER et al. (29) stützt sich unsere Arbeit auf eine sechsfach größere Zahl von Versuchspersonen. Sie hat damit aufgrund der wesentlich größeren Stichprobe den Vorteil, weit- aus weniger wahrscheinlich mit dem Einfluß systematischer Fehler rechnen zu müssen. So zeigte sich bei WALKER et al. (29) in der Geschlechter- Proportion ein 2 : 1 - Überwiegen der Männer, die applizierten Dosen waren nicht einheitlich körperrgewichtsbezogen. Darüberhinaus mußten WALKER et al. (29) selbst konzedieren, daß die zwei Fälle erheblicher Abweichung dennoch innerhalb des statistischen 95%-Vertrauensintervalls lagen. Von einer statistisch signifikanten Unterscheidung der beiden verwendeten Substanzen kann damit nicht ausgegangen werden. Unsere Arbeit legt demgegenüber nahe, daß die beobachteten inter- individuellen Unterschiede sich über ein größeres Probandenkollektiv statistisch ausgleichen.

Gegenüber PRICE und CHUDZIK (22) ist festzuhalten, daß ihr Probandenkollektiv zwar groß genug war, aber nur hinsichtlich der einen Substanz Amikacin getestet wurde. Ein direkter Vergleich aller drei Aminoglykoside am selben Kollektiv wurde nicht angestellt. Gerade dann erscheint es aber als problematisch, Aussagen, die sich auf eine bessere individuelle Voraussagbarkeit einer Substanz im Vergleich zu anderen beziehen, gar nicht an denselben Individuen zu validieren. Die vor- liegende Arbeit, die 58 Probanden im crossover-

design sämtliche Substanzen applizierte, kann also auch die Vermeidung von Fehlern für sich reklamieren, die sich eventuell aus einem Vergleich unterschiedlich selektierter Stichproben ergeben.

5.5 Diskussion weiterer, möglicherweise ergebnisbeeinflussender Faktoren

Bei der vorliegenden Arbeit konnten systematische Fehler, die sich aus der Testmethode ergeben könnten, vermieden werden. So wurden die gewonnenen Proben keiner Verdünnung unterzogen. Verfälschende Einflüsse von Kationen wie Ca^{++} , H^+ o. a. auf die antibakterielle Wirksamkeit der Aminoglykoside konnten so eliminiert werden.

Der gleiche Vorteil ergab sich für die Erstellung der Standards, für die ausschließlich Probandenserum ohne eigene antibakterielle Aktivität verwendet wurde.

Die mehrfach überprüften und wiederholten Messungen der einzelnen Proben dienten zur Minimierung von meßtechnisch bedingten Fehlern.

Die vergleichende Laborqualitätskontrolle zu Anfang dieser Studie gewährleistete darüberhinaus die Selektion des optimal arbeitenden Labors.'

5.6 Resümee

Die vorliegende Arbeit konnte die Annahme einer besseren pharmakokinetischen Vorhersagbarkeit von Amikacin im Vergleich mit Gentamicin und Tobramycin zurückweisen. Es fand sich kein Anhalt für das Vorliegen individuell unterschiedlicher Ausscheidertypen von Aminoglykosiden. Es kann vermutet werden, daß sich bei genügend groß gewählter Stichprobe individuelle Einflußfaktoren (s. 5.3.1) in etwa ausgleichen, so daß die theoretisch zu erwartende pharmakokinetische Gleichartigkeit der verschiedenen Substanzen empirisch bestätigbar ist.

6. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde anhand von 58 freiwilligen, nierengesunden Probanden beiderlei Geschlechts die Hypothese überprüft, daß das pharmakokinetische Verhalten von Amikacin besser voraussagbar sei als das von Gentamicin bzw. von Tobramycin. Alle Versuchspersonen erhielten jedes der drei Medikamente in i.v.-Kurzinfusionen, der Mindestabstand zwischen der Applikation der verschiedenen Substanzen betrug 48 Stunden. Die applizierten Dosen betrugen 7,5 mg/kg Amikacin und 1,0 bzw. 1,5 mg/kg Tobramycin bzw. Gentamicin. Ermittelt wurden die mittlere Beta-Phasen-Eliminations-Halbwertszeit und die jeweilige Varianz. Im Vergleich der Varianzen der drei Medikamente mittels F-Test für normalverteilte Stichproben konnten keine signifikanten Unterschiede der Varianzen gefunden werden. Andersgeartete Resultate früherer Arbeiten wurden im Hinblick auf eventuelle methodische Unzulänglichkeiten diskutiert.

Tab. 1: Tobramycin-Serumkonzentrationen in µg/ml und Halbwertszeit t/2

VP-Nr.	0'	10''	30'	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	10 h	t/2 (h)
1	0.00	0.040	3.530	2.690	1.843	0.822	0.377	0.285	0.158	2.21
2	0.00	0.042	4.370	2.306	1.909	0.992	0.729	0.552	0.394	3.27
3	0.00	0.026	3.566	2.269	1.500	0.856	0.303	0.200	0.125	2.09
4	0.00	0.054	3.147	2.610	1.638	0.699	0.294	0.160	0.068	1.73
5	0.00	0.027	3.950	2.926	2.242	0.954	0.593	0.358	0.173	2.24
6	0.00	0.012	3.810	2.900	1.906	0.859	0.367	0.265	0.134	2.04
7	0.00	0.029	3.306	2.506	1.958	0.890	0.676	0.267	0.206	2.41
8	0.00	0.188	4.210	3.105	2.125	0.971	0.414	0.273	0.134	1.99
9	0.00	0.020	3.313	2.139	1.518	0.477	0.216	0.091	0.051	1.62
10	0.00	0.027	3.266	2.914	1.923	0.706	0.315	0.138	0.085	1.71
11	0.00	0.026	3.773	2.298	1.438	0.702	0.215	0.102	0.064	1.67
12	0.00	0.860	4.170	2.480	1.740	0.655	0.300	0.165	0.084	1.82
13	0.00	0.029	3.703	2.628	1.775	0.772	0.447	0.169	0.099	1.88
14	0.00	0.036	3.900	2.645	1.381	0.677	0.317	0.151	0.073	1.78
15	0.00	0.049	3.850	2.812	2.030	0.729	0.401	0.360	0.156	2.24
16	0.00	0.100	3.893	2.643	1.934	0.904	0.400	0.263	0.132	2.07
	$\bar{x}$	0.098	3.735	2.617	1.804	0.792	0.398	0.237	0.134	2.05
	SD	0.208	0.359	0.274	0.251	0.139	0.150	0.118	0.082	0.40

Tab. 2: Gentamicin-Serumkonzentrationen in µg/ml und Halbwertszeit t/2

VP-Nr.	0'	10''	30'	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	10 h	t/2 (h)
1	0.00	0.017	3.500	2.610	1.980	0.940	0.399	0.214	0.115	1.95
2	0.00	0.007	3.800	2.276	1.713	0.939	0.499	0.319	0.212	2.57
3	0.00	0.021	3.140	2.620	2.020	0.964	0.390	0.271	0.150	2.12
4	0.00	0.020	3.250	2.959	2.507	1.150	0.692	0.275	0.120	1.93
5	0.00	0.025	3.000	2.921	2.137	0.933	0.441	0.266	0.147	2.06
6	0.00	0.013	3.224	2.320	1.290	0.672	0.319	0.185	0.150	2.25
7	0.00	0.025	3.436	2.541	1.920	1.000	0.670	0.365	0.220	2.56
8	0.00	0.020	4.270	3.000	2.250	0.800	0.340	0.200	0.143	1.94
9	0.00	0.020	3.240	2.370	1.610	0.415	0.207	0.100	0.088	1.78
10	0.00	0.006	3.305	2.523	1.828	0.653	0.272	0.154	0.101	1.85
11	0.00	0.025	3.150	2.910	1.918	0.880	0.375	0.210	0.053	1.63
12	0.00	0.017	3.376	1.900	1.350	0.518	0.242	0.123	0.069	1.84
13	0.00	0.025	3.370	2.810	2.200	1.020	0.345	0.190	0.128	1.89
14	0.00	0.026	3.550	3.049	2.290	0.870	0.350	0.197	0.090	1.74
15	0.00	0.011	3.270	2.592	1.790	0.638	0.316	0.225	0.118	2.03
16	0.00	0.015	3.753	2.872	1.545	0.713	0.334	0.194	0.106	1.93
	$\bar{x}$	0.018	3.415	2.642	1.897	0.819	0.387	0.218	0.126	2.00
	SD	0.006	0.313	0.318	0.341	0.200	0.135	0.069	0.045	0.26

Tab. 3: Amikacin-Serumkonzentrationen in µg/ml und Halbwertszeit t/2

VP-Nr.	0'	10''	30'	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	10 h	t/2 (h)
1	0.00	0.100	26.170	22.200	12.510	5.400	2.400	1.600	0.800	1.92
2	0.00	0.106	33.660	23.590	15.580	6.569	5.199	2.303	1.600	2.34
3	0.00	0.095	29.650	19.666	12.120	5.730	2.610	1.140	0.480	1.70
4	0.00	0.170	24.780	16.310	10.320	4.070	1.850	0.857	0.520	1.78
5	0.00	0.190	29.300	22.200	15.890	5.460	2.570	1.320	0.858	1.85
6	0.00	0.087	24.490	20.750	14.590	5.610	2.830	1.460	0.873	1.93
7	0.00	0.030	24.450	21.900	13.300	7.070	4.090	1.750	0.870	1.98
8	0.00	0.130	28.090	17.750	14.730	6.100	1.800	0.750	0.220	1.39
9	0.00	0.060	27.710	16.460	10.200	3.360	1.600	0.800	0.280	1.57
10	0.00	0.080	29.700	18.600	14.000	5.500	2.000	0.850	0.400	1.57
11	0.00	0.310	23.260	17.740	12.910	5.030	1.910	0.840	0.470	1.65
12	0.00	0.220	26.920	20.340	11.540	4.950	2.550	1.280	0.533	1.78
13	0.00	0.107	32.800	20.590	13.500	8.500	6.400	2.000	1.280	2.26
14	0.00	0.140	27.400	20.400	13.100	6.180	2.570	1.200	0.774	1.85
15	0.00	0.110	25.970	20.000	15.800	6.870	3.120	1.930	0.890	1.99
16	0.00	0.030	26.990	20.100	14.590	6.170	2.660	1.320	0.560	1.73
	$\bar{x}$	0.123	27.584	19.912	13.418	5.786	2.885	1.275	0.713	1.83
	SD	0.072	2.915	2.092	1.782	1.202	1.304	0.483	0.361	0.25

Abb. 1: Durchschnittliche Serumkonzentrationsverlaufskurve von Tobramycin ($\mu\text{g/ml}$)
in halblogarithmischer Darstellung

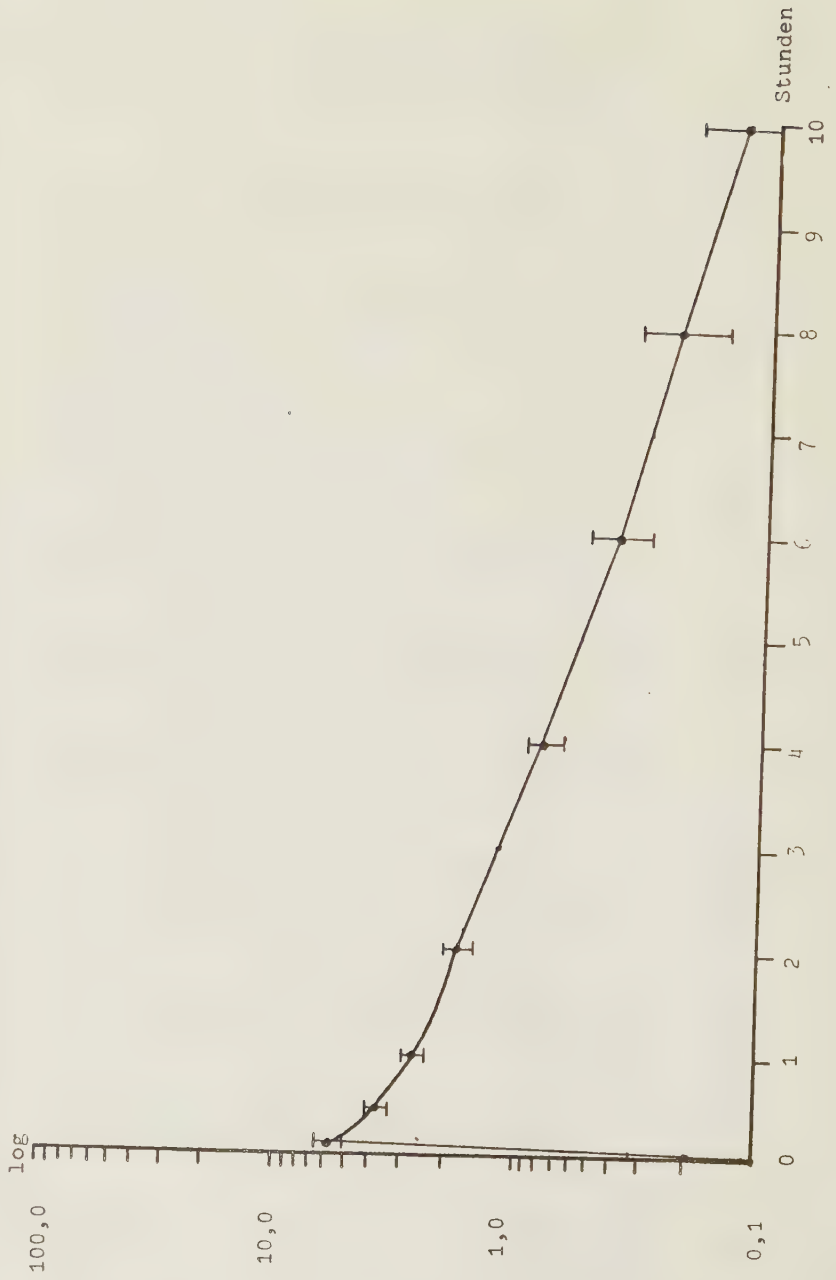


Abb. 2: Durchschnittliche Serumkonzentrationsverlaufskurve von Gentamicin ($\mu\text{g/ml}$)
in halbiogarithmischer Darstellung

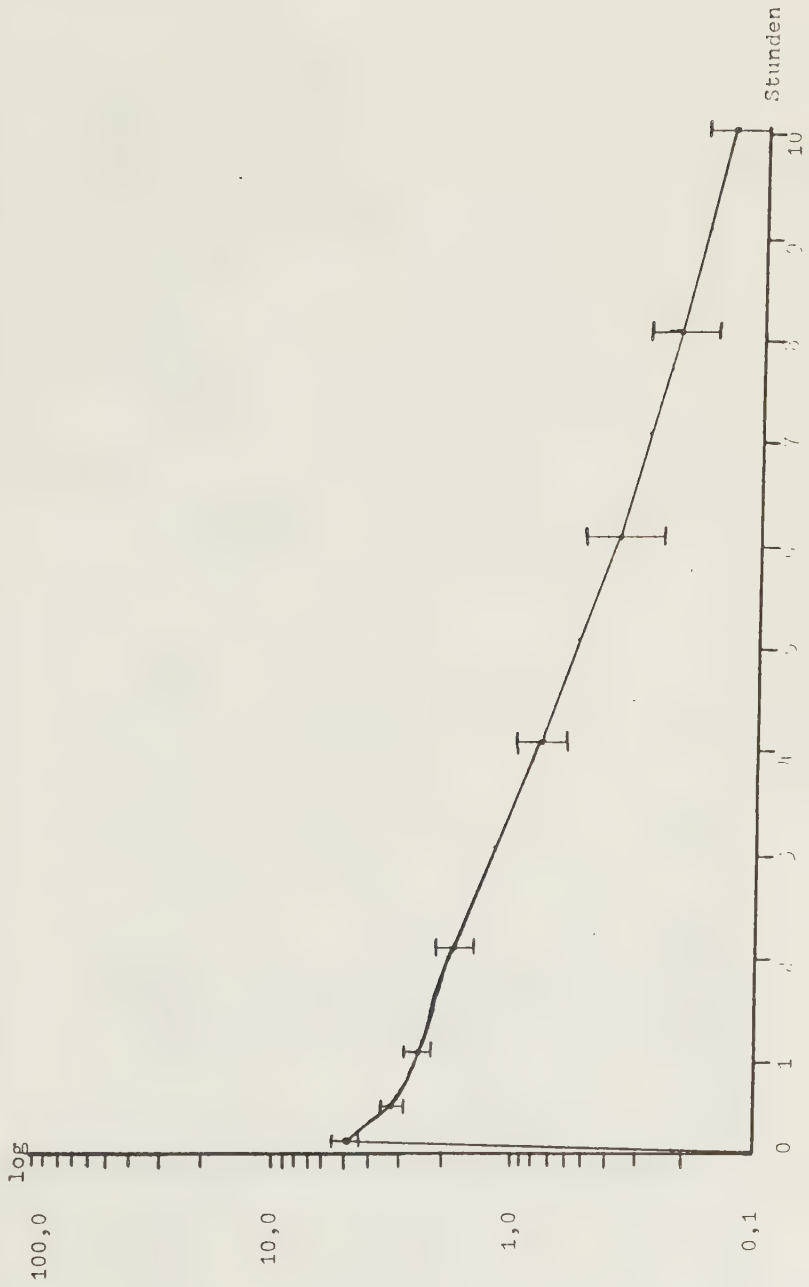
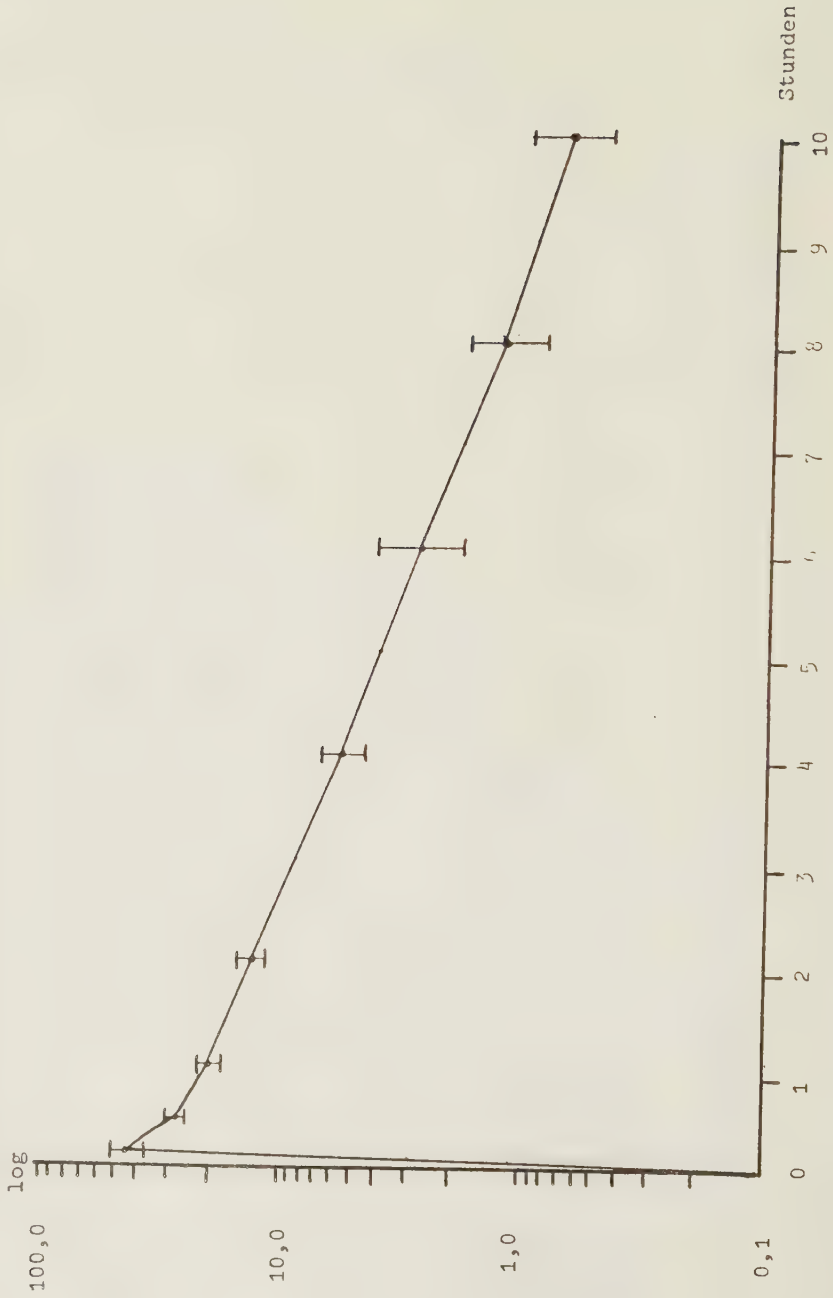


Abb. 3: Durchschnittliche Serumkonzentrationsverlaufskurve von Amikacin ($\mu\text{g/ml}$)
in halblogarithmischer Darstellung



Literaturverzeichnis

- (1) BADER, H. (Hrsg.), (1982), Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie, Edition medizin, Weinheim, Deerfield Beach, Florida, Basel
- (2) BARRY, A. L., THORNSBERRY, C., (1980), Manual of clinical microbiology, 3rd ed., American Society of Microbiology, Washington
- (3) BARZA, M., BROWN, R. B., SHEN, D., GIBALDI, D., WEINSTEIN, L., (1975), Predictability of blood levels of gentamicin in man, J. Infect. Dis. 132, 165 - 174
- (4) BLACK, R. E., LAU, W. K., WEINSTEIN, R. J., YOUNG, L. S., HEWITT, W. L., (1976), Ototoxicity of amikacin, Antimicrob. Agents Chemother. 9, 956 - 961
- (5) CASS, T., (1969), in: Statistical methods in management, Cassell & Co. Ltd., London
- (6) CUTLER, R. E., GYSELYNCK, A.-M., FLEET, W. P., FORREY, A. W., (1972), Correlation of serum creatinine concentration and gentamicin half-life, J. Amer. Med. Ass. 219, 1037 - 1041

- (7) DOST, F. H., (1968), Grundlagen der Pharmakokinetik, Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- (8) GARROD, L. P., LAMBERT, H. P., O'GRADY, F., (1981), Antibiotic and chemotherapy, 5th ed., Churchill Livingstone, London
- (9) GILBERT, D. N., EUBANKS, N., JACKSON, J., (1977), Comparison of amikacin and gentamicin in the treatment of urinary infections, Am. J. Med. 62, 924 - 930
- (10) GLADTKE, E., VON HATTINGBERG, H. M., (1977), Pharmakokinetik, 2. überarb. Aufl., Springer-Verlag, Heidelberg, Berlin
- (11) GYSELYNCK, A.-M., FORREY, A., CUTLER, R., (1971), Pharmacokinetics of gentamicin: distribution and plasma and renal clearance, J. Infect. Dis. 124 (suppl.), 70 - 76
- (12) HAHN, F. E., SARRE, S. G., (1969), Mechanism of action of gentamicin, J. Infect. Dis. 119, 364 - 369
- (13) HALLYNCK, T., (1978), An agar well punching-sucking device for diffusion assays, J. Antimicrob. Chemother. 4, 94 - 95

- (14) HALLYNCK, T., PIJCK, J., (1979), New zone reading equipment in microbiological diffusion assays, J. Antimicrob. Chemother. 5, 179 - 182

- (15) HENRICKS, J. N., SCHUMACKER, G. E., (1980), Using pharmacokinetics in drug therapy VIII, Pharmacokinetic evaluation of antibiotic dosage regimes, Am. J. Hosp. Pharmacy 37, 1356 - 1366

- (16) IMISS, W. E., McEVOY, J. J., (1967), Studies on the effect of gentamicin on *P. vulgaris*, Canad. J. Microbiol. 13, 243 - 246

- (17) KAYE, D., LEVISON, M. E., LABOVITZ, E. D., (1974), The unpredictability of serum concentrations of gentamicin in patients with normal and abnormal renal function, J. Infect. Dis. 130, 150 - 154

- (18) KELLY, M. T., MATSON, J. M., (1976), In vitro activity and synergism testing parameters of amikacin with comparison to other aminoglycoside antibiotics, Antimicrob. Agents Chemother. 9, 440 - 447

- (19) LINZENMEIER, G., NAUMANN, P., NEUSSEL, H., ROSIN, H., (1976), In vitro susceptibility of clinically important bacteria to amikacin:

Correlation of results of broth dilution and disk sensitivity tests and effect of medium composition, J. Infect. Dis. 134 (suppl.), 262

- (20) LODE, H., (1979), Aminoglykosid-Antibiotika im aktuellen Vergleich, Schattauer Verlag, Stuttgart

- (21) McHENRY, M. C., GAVAN, T. L., GIFFORD, R. W., GEURKINK, N. A., VAN OMMEN, R. A., TOWN, M. A., WAGNER, J. G., (1971), Gentamicin dosages for renal insufficiency: Adjustments based on endogenous creatinine clearance and serum creatinine concentration, Ann. Intern. Med. 74, 192 - 197

- (22) PRICE, K. A., CHUDZIK, G. M., (1977), 'Amikacin' (letter to the editor), Lancet II, 659 - 660

- (23) REGAMY, C., GORDON, R. C., KIRBY, W. M. M., (1973), Comparative pharmacokinetics of tobramycin and gentamicin, Clin. Pharmacol. Ther. 14, 396 - 403

- (24) RIFF, L. J., JACKSON, G. G., (1971), Pharmacology of gentamicin in man, J. Infect. Dis. 124 (suppl.), 98 - 105

- (25) RIFF, L. J., (1973), *Pseudomonas bacteraemia*, evaluation of factors influencing response to therapy, *Acta Path. Microb. Scand.* 241 (suppl.), 79

- (26) RITSCHER, W. A., (1980), *Handbook of basic pharmacokinetics*, 2nd ed., Drug Intelligence Publications Inc., Hamilton

- (27) SIMON, V. K., MÜSINGER, E. U., MALERCZY, V., (1973), Pharmacokinetic studies of tobramycin and gentamicin, *Antimicrob. Agents Chemo-ther.* 3, 445 - 450

- (28) SPARLING, P. F., DAVIS, B. D., (1972), Bactericidal action of streptomycin and comparison with spectinomycin in heterozygotes of *E. coli*, *Antimicrob. Agents Chemo-ther.* 1, 252 - 258

- (29) WALKER, J. M., WISE, R., MITCHARD, M., (1979), The pharmacokinetics of amikacin and gentamicin in volunteers: A comparison of individual differences, *J. Antimicrob. Chemo-ther.* 5, 95 - 99

- (30) WATERWORTH, P. M., (1981), *Laboratory Control. In: Antibiotic and chemotherapy* (eds.: Garrod, Lambert, O'Grady), 5th ed., Churchill Livingstone, London

- (31) WATERWORTH, P. M., (1981), Sensitivity testing by the breakpoint method, J. Antimicrob. Chemother. 7, 117 - 126
- (32) YOUNG, L. S., HEWITT, W. L., (1973), Activity of 5 aminoglycoside antibiotics in vitro against gram-negative bacilli and S. aureus, Antimicrob. Agents Chemother. 4, 617 - 625

Herrn Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Dieter Adam
möchte ich danken für die freundliche Überlassung
des Themas und die Unterstützung bei der Fertig-
stellung der Arbeit.

Herrn H. Soep, Assoc. Director der Bristol-Myers
International Corporation, Clinical Research
Europe, danke ich für die freundliche Unter-
stützung bei der Computerauswertung der Arbeit.
Ebenso bedanke ich mich bei Frl. Voigt und
Frl. Schmidt für ihre Unterstützung.

Lebenslauf

Am 20. 12. 1954 wurde ich als Sohn des Keramik-verbandsgeschäftsführers Fritz Rübartsch und seiner Ehefrau Annemarie Rübartsch, geb. Niebling, in Frankfurt/Main geboren.

1961 wurde ich in die Willemer-Volksschule in Frankfurt eingeschult; durch einen Umzug bedingt wechselte ich ab 1962 auf die Albert-Schweitzer-Grundschule in Langen bei Frankfurt.

Seit 1965 besuchte ich das Dreieich-Gymnasium in Langen, wo ich am 30. 5. 1973 das Zeugnis der Allgemeinen Hochschulreife erhielt.

Im WS 1973/74 und im SS 1974 studierte ich Pädagogik und Psychologie an der Joh. W. Goethe - Universität Frankfurt; vom 1. 7. 1974 bis zum 31. 10. 1975 absolvierte ich meinen Zivildienst in der Psychiatrischen Klinik der LMU München. Im WS 1975/76 bis zum WS 1976/77 studierte ich Psychologie an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen.

Seit SS 1977 begann ich das Studium der Humanmedizin an der LMU München. Hier bestand ich im Oktober bzw. November 1983 den 3. Teil der ärztlichen Prüfung und wurde am 20. 12. 1983 als Arzt approbiert.

Seither habe ich bei verschiedenen Landärzten im Raum München assistiert und mehrere Monate in Reutlingen einen chirurgisch orientierten praktischen Arzt vertreten.

